

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1918

THÈSE

N°

108

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Louis BOËZ

Ancien interne des Hôpitaux de Lille

Contribution à l'Etude

de la

Chimiothérapie de la Fièvre Récurrente

par le Novarsenobenzol

Président : M. BLANCHARD, professeur

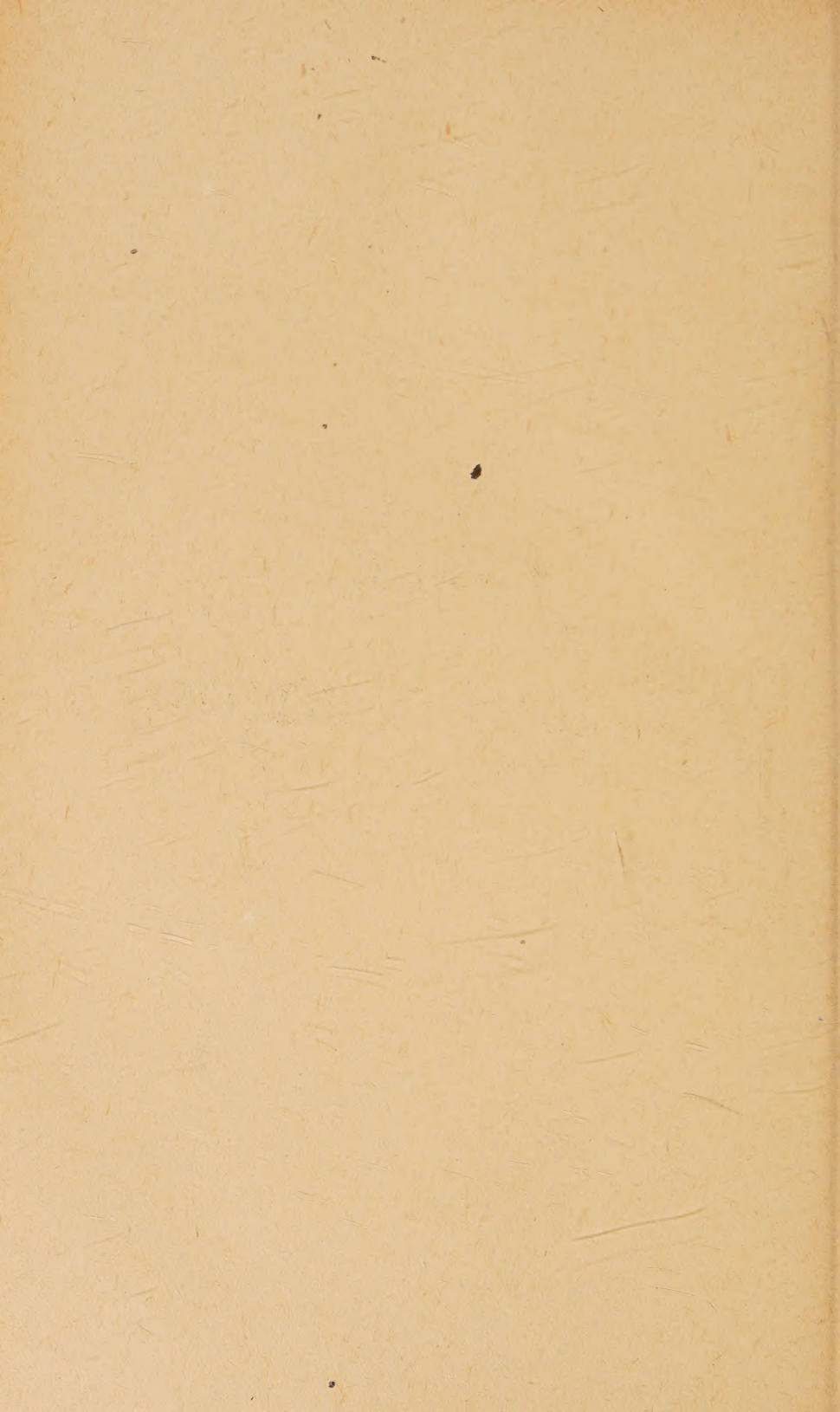
A. MALOINE & FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE - DE - MÉDECINE, 27

PARIS 1918

108

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1918

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Louis BOËZ

Ancien interne des Hôpitaux de Lille

Contribution à l'Etude

de la

Chimiothérapie de la Fièvre Récurrente

par le Novarsenobenzol



Président : M. BLANCHARD, professeur

A. MALOINE & FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE - DE - MÉDECINE, 27

PARIS 1918

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

Anatomie	MM. NICOLAS
Physiologie	CH. RICHTER
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	TEISSIER
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	LEJARS
Histologie	LETULLE
Opérations et appareils	PRENANT
Anatomie topographique	N.
Pharmacologie et matière médicale	AUGUSTE BROCA
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	P. CARNOT
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	N.
Bactériologie	ROGER
	BEZANCON
	GILBERT
	DEBOVE
	CHAUFFARD
	WIDAL
	HUTINEL
Clinique médicale	
Maladies des enfants	DUPRÉ
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	N.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PIERRE MARIE
Clinique des maladies du système nerveux	DELBET
	QUENU
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	N.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUVIERE
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	SCHWARTZ (A.)
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SICARD
BRUMPT	LABBE (H.)	MULON	TANON
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	VILLARET
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	ZIMMERN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	
GOUGEROT	LEQUEUX	RIBIERRE	
GREGOIRE	LEREBoullet	RICHAUD	
GUENIOT	LEGRY	ROUSSY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR R. BLANCHARD

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR COMBEMALE

Doyen de la Faculté de Médecine de Lille
Professeur de Clinique médicale à la Faculté
Médecin de l'hôpital de la Charité
Chevalier de la Légion d'honneur

(Internat 1914)

A M. LE PROFESSEUR CALMETTE

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur de Paris
Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Lille
Commandeur de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LILLE

Externat

M. LE PROFESSEUR LAMBRET

M. LE PROFESSEUR DELÉARDE

Internat

M. LE PROFESSEUR OUI (1911-1912)

M. LE PROFESSEUR CHARMEIL (1913)

A MM. LES PROFESSEURS BRETON, MINET
ET LECLERCQ

A M. LE DOCTEUR DUHOT

Chef de Clinique médicale

INTRODUCTION

La fièvre récurrente, non traitée, évolue habituellement en deux ou trois accès fébriles et même davantage. Ces accès durent environ un septénaire et sont séparés par des phases apyrétiques de durée sensiblement égale aux périodes de fièvre.

La stérilisation précoce par le novarseno-benzol ne nous donne plus aujourd'hui l'occasion d'assister à l'évolution complète de la maladie et au retour successif des accès.

La plupart de nos observations ne mentionnent qu'un seul accès et bien souvent la maladie s'est limitée à quelques jours et même à quelques heures de fièvre.

Les faits cliniques que nous rapportons établissent la valeur thérapeutique spécifique du novarseno-benzol dans le traitement de la fièvre récurrente ; ils prouvent au surplus que le médicament est encore efficace à des doses beaucoup moins élevées que celles qui sont généralement préconisées.

Nous nous sommes attaché à appliquer à la thérapeutique clinique de la fièvre récurrente, les résultats déjà obtenus au point de vue expérimental et

nous avons de la sorte constaté qu'il convient d'établir une relation entre les quantités actives de novarsenobenzol et les phases de la maladie, les doses efficaces étant d'autant moins élevées que l'évolution de la maladie est plus avancée.

En outre le retentissement défavorable de la septicémie à spirilles d'Obermeier sur les fonctions surrénales, hépatiques et rénales nous ont paru relever d'une thérapeutique adjuvante appropriée à ces troubles.

Nos observations ont trait à des malades que nous avons soignés pendant notre séjour en Macédoine (1916-1917).

Les circonstances actuelles, en nous tenant éloigné des laboratoires et des bibliothèques et en nous privant des précieux enseignements de nos maîtres ne nous ont pas permis d'éviter à ce travail bien des défauts et des imperfections.

Tout au moins, nous sommes-nous efforcé de recueillir des observations cliniques exactes et de déduire avec rigueur les conclusions qu'elles comportent.

M. le professeur Ch. Nicolle, directeur de l'Institut Pasteur de Tunis a bien voulu nous éclairer de ses conseils. M. le professeur Mesnil de l'Institut Pasteur de Paris nous a fourni des documents précieux. Nous tenons à les assurer de notre profonde considération et de notre reconnaissance.

HISTORIQUE

Avant la découverte des résultats si remarquables obtenus dans les spirilloses par l'emploi de l'arsenobenzol, il n'existait aucun traitement vraiment actif de la fièvre récurrente.

Les essais de vaccinothérapie de Manteufel et de sérothérapie expérimentale de Novy et Kuapp (1), de Gabritschewsky (2), ou de sérothérapie clinique de Lowenthal, n'aboutirent qu'à des résultats peu encourageants.

Le grand nombre de médicaments successivement essayés prouve assez leur faible pouvoir curatif.

Le bleu de méthylène (Ehrlich, Vassal), la quinine, les composés mercuriels, l'arsol (8), les couleurs de benzidine (naphtilène, trypanroth, benzidine et, naphtilamine sont dépourvus d'action réelle.

Les composés organiques de l'antimoine (Salmon, 4; Mesnil et Brimont, 5), l'émétique de potasse, l'émétique d'aniline (Conseil, 7) n'ont pas donné de résultats appréciables.

Les composés arsenicaux à formule simple ont été employés sans avantage (Liquueur de Fowler, cacodylate, arrhénal, orpiment, etc...)

L'atoxyl donna 50 o/o de récidives (Bitter et Dreyer (3). Iversen obtint la même proportion d'insuccès avec l'arsacétine (18). L'hectine serait également dépourvue d'efficacité (Conseil).

La plupart de ces médicaments ont été abandonnés en raison des résultats décisifs obtenus avec les composés arsenicaux du type arsenobenzol.

Les premiers faits de stérilisation de la fièvre récurrente ont été observés expérimentalement avec « le 606 » par Ehrlich et Hata en 1910 (3).

La même année Iversen publie les premiers faits cliniques de guérison de la fièvre récurrente par le salvarsan (18). La valeur des observations d'Iversen a été vérifiée par les travaux de Bitter et Dreyer (3) Smirnoff (23). Paucot (24-25), Legendre (26), Conseil (7).

Dès 1912, M. Conseil emploie le néosalvarsan dans le traitement de la fièvre récurrente et en démontre les avantages. L'efficacité et la moindre toxicité de ce produit furent confirmés par les observations de MM. Ardin-Delteil (21), Job et Salvat (28), Foley et Vialatte (29), Brodski (35), Alexeyev (36), Iversen (37), etc...

LA CHIMIOTHÉRAPIE DE LA FIÈVRE RÉCURRENTÉ PAR LE NOVARSENOBENZOL

La chimiothérapie de la fièvre récurrente par le novarsenobenzol est le plus bel exemple de spécificité thérapeutique.

De tous les composés arsenicaux organiques employés à dose curative dans le traitement de la fièvre récurrente, le novarsenobenzol est le plus actif et le moins toxique.

Statistiques. — L'efficacité remarquable des produits arsenicaux du type arsenobenzol est démontrée par de nombreuses statistiques :

A St-Petersbourg, en 1910, Iversen traite 52 cas de fièvre récurrente par des injections intraveineuses de salvarsan et n'observe que 8 o/o de récidives (18).

La même année, Bitter et Dreyer (3) observent au Caire 84 cas de fièvre récurrente ; 30 sujets soumis au traitement symptomatique présentent 18 récidives ; par contre 13 malades, traités par le « 606 », 9 au premier accès, 3 au deuxième, un au troisième, n'ont pas de rechute.

En 1911, Rodhain, Pons et Van Branden (19) rapportent 6 cas de tickfever ou fièvre récurrente de

l'Afrique Occidentale, traités avec succès par le « 606 ».

La même année, Sergent, Gillot et Foley (20) signalent la guérison de trois cas de fièvre récurrente algérienne traités par l'arsenobenzol. MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud (21), au cours de la même épidémie enregistrent 2 cas de stérilisation de la fièvre récurrente par l'arsenobenzol.

Smirnoff (23) qui en 1912 a traité 201 cas de fièvre récurrente par les injections intraveineuses de salvarsan n'a relevé que 17 récidives.

Sur 16 malades que nous avons traités au cours des accès par le novarsenobenzol, en injection intraveineuse, nous n'avons observé que deux récidives que nous attribuons à l'insuffisance des doses.

La stérilisation de la fièvre récurrente par l'arsenobenzol ou ses dérivés a non seulement pour effet de réduire la durée de la maladie, mais aussi d'en diminuer la mortalité.

Non traité, le typhus récurrent a donné une mortalité de un pour trente-cinq au cours de l'épidémie de Breslau (en 1868, (d'après Netter), de 9 0/0 à St-Petersbourg en 1865, de 3,75 0/0 pendant l'épidémie tunisienne de 1912 (Conseil).

Par contre, sur les 412 malades traités, qui figurent sur les statistiques ci-dessus reproduites, nous n'avons relevé que 5 cas mortels, soit une mortalité de 1,2 0/0. Un malade de Smirnoff est mort après une injection de 30 centigrammes de salvarsan ; il s'agissait d'un alcoolique et l'autopsie décéla des lésions

anciennes d'hépto-néphrite. Dans le cas rapporté par Conseil le malade était dans le coma et présentait de graves lésions du foie et des reins. Les 3 cas de mort rapportés par Paucot sont par lui attribués à l'emploi de doses médicamenteuses trop élevées.

L'étude de ces 5 cas malheureux n'infirmé donc pas la valeur de la méthode.

Faible toxicité des doses actives de novarsenobenzol. — A cette efficacité thérapeutique remarquable, l'arsenobenzol et ses dérivés joignent l'avantage d'une toxicité relativement faible.

La dose active du médicament est sensiblement inférieure à la dose toxique ainsi que le démontrent les expériences suivantes. Le diamido-arsenobenzol administré par voie intra-péritonéale à des souris infectées avec le spirille d'Obermeier, fait toujours avorter la maladie à la dose de 1/800 de milligramme par 20 grammes d'animal ; le médicament est encore toléré à la dose de 1/300 de milligramme (Ehrlich et Hata). De même, chez le rat, la dose tolérée est de 0 gr. 20, la dose curative étant seulement de 0 gr. 06. Ces expériences ont été confirmées par les recherches de James Mac Intosh (10), L. et N. Yakimoff (11), Uhlenhuth (12).

Toutefois, la toxicité de l'arsenobenzol n'est pas négligeable en clinique, comme le prouve la réaction souvent pénible et parfois grave, consécutive à l'injection de ce produit.

Le novarsénobenzol entre autres avantages, présente une efficacité supérieure et surtout une toxicité

beaucoup moindre que l'arsenobenzol dans la fièvre récurrente (Conseil).

Mode d'administration. Technique.—La voie intraveineuse constitue la méthode de choix pour l'administration de novarsenobenzol au cours du typhus récurrent. La maladie étant une septicémie à spirilles d'Obermeier, c'est dans le milieu sanguin qu'il convient d'introduire l'agent médicamenteux.

Au lieu d'administrer le médicament en solution étendue, à raison de 1 centimètre cube et plus d'eau distillée par centigramme de produit, nous avons recouru avantageusement à la technique préconisée par M. Ravaut, dans le traitement de la syphilis.

Les doses de 0 gr. 15 et 0 gr. 30 que nous avons employées ont été dissoutes dans 5 centimètres cubes d'eau fraîchement bidistillée et stérilisée.

Il est nécessaire que l'eau employée pour la solution soit non seulement stérilisée mais aussi fraîchement distillée. L'eau non récemment distillée contient des bactéries, des champignons et des infusoires ; introduite dans l'organisme par une injection intraveineuse, même après stérilisation, elle est, dans ces conditions, susceptible de produire de la fièvre (Millian, Vaughan, Wechselbaum).

On admet généralement que l'injection doit être pratiquée au cours des accès, les spirilles n'étant en circulation que pendant les phases de pyrexie. Cependant, M. Conseil a obtenu des succès à tous les stades de la maladie, même pendant la période d'apyrexie. Il semble donc que le novarsenobenzol

agisse également sur la forme invisible qui selon M. le professeur Ch. Nicolle représente l'évolution du spirille pendant la phase apyrétique.

Les doses. — Les doses préconisées varient selon les auteurs. Les uns ont eu recours à des doses élevées.

Au cours de l'épidémie tunisienne de 1912-1913. M. Conseil observe dix guérisons sur onze malades traités par des injections intraveineuses de 0 gr. 60 de salvarsan. Onze malades traités par le néosalvarsan aux doses de 0 gr. 40 à 1 gr. 50 ont guéri : (7-30).

Chez les deux malades de MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud (21), la guérison a été obtenue aux doses de 0 gr. 60 d'arsenobenzol ; le médicament a été administré dans un cas vingt-quatre heures après le début de la maladie, dans l'autre à la neuvième heure du troisième accès. Ces faits sont rapportés dans la thèse de Molbert (22).

Dans les 3 observations de MM. Sergent, Gillot et Foley (20), la stérilisation fut obtenue aux doses de 0 gr. 60 d'arsenobenzol. Un des malades fut traité au troisième jour du premier accès, les deux autres aux troisième et quatrième jour de la première rechute.

Au Maroc, MM. Job et Salvat traitèrent 6 malades par des injections intraveineuses de néosalvarsan ; 2 malades reçurent 0 gr. 25 et 0 gr. 30 et présentèrent une récurrence ; pour les deux autres, traités aux

doses de 0 gr. 45 et 0 gr. 50, la défervescence fut rapide et définitive (28).

La plupart des auteurs concluent à l'efficacité des doses moins élevées.

Les doses de 0 gr. 05 et 0 gr. 10 de 606 sont insuffisantes d'après Iversen (18). Après tâtonnements cet auteur admet que la dose de choix est de 0 gr. 30 pour un adulte.

Rodhain, Pons et Van den Branden (19) concluent que même à la dose de 0 gr. 05 de salvarsan par kilogramme, le résultat fut parfait et la stérilisation obtenue en seize heures.

Paucot (24) rapporte 8 observations de fièvre récurrente chez des Annamites traités par le « 606 », aux doses de 0 gr. 25 à 0 gr. 60; une seule rechute a été observée. Dans 3 cas des doses de 0 gr. 50 à 0 gr. 60 ont causé la mort. Dans une communication ultérieure, le même auteur conseille des doses moindres (soit : 0 gr. 005 par kilogramme) qu'il considère comme moins dangereuses et auxquelles il attribue une efficacité suffisante (25).

Legendre (26) reconnaît également avoir obtenu de bons résultats en recourant aux doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 d'arsenobenzol dans la fièvre récurrente des Annamites.

Mongels et Ngyen Xuan Maï (27) qui ont également traité des Annamites considèrent que la dose de 0 gr. 30 est suffisante; ils n'ont pas observé d'accidents sérieux.

Pour Smirnoff qui a traité 201 cas de fièvre récur-

rente par des injections intraveineuses de salvarsan, la dose de choix est de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 pour un adulte.

Foley et Vialatte (29) qui ont observé en Algérie, estiment que les doses de 0 gr. 005 à 0 gr. 01 par kilogramme sont tout à fait suffisantes.

Nécessité d'employer des doses variables selon les stades de la maladie. — On voit par ces résultats que les différents expérimentateurs ont employé des doses très variables.

Certes, il convient d'éviter les doses trop faibles qui n'enrayent pas la maladie et risquent de créer une race de spirilles arséno-résistants et réfractaires vis-à-vis de doses massives qui, administrées dès le début, auraient suffi à assurer la stérilisation. Ces faits ont été bien établis par les recherches expérimentales de MM. Levaditi et Stanesco.

Toutefois, après examen des statistiques des divers auteurs et étude de nos observations personnelles, nous estimons qu'il n'est pas utile de recourir aux doses élevées, et qu'il convient d'employer des quantités variables de médicament selon les stades de la maladie. Au surplus les fortes doses peuvent n'être pas efficaces et ne sont pas inoffensives. Le novarsénobenzol agit d'une façon satisfaisante aux faibles doses dont nous allons essayer de justifier l'usage.

En effet, les doses élevées de 0 gr. 50 et même 1 gr. 50 employées par certains auteurs (Ardin-Delteil, Sergent, Conseil), ne sont pas nécessaires. Le

résultat thérapeutique cherché peut être obtenu avec des doses bien moindres. Iversen, Smirnoff, Paucot, Legendre, etc... concluent à l'efficacité des doses de 0 gr.30. Chez nos malades la stérilisation a été assurée avec des doses de 0 gr.30 et même 0 gr.15 de novarsenobenzol selon les accès.

Mais la posologie de l'arsenobenzol et de ses dérivés dans le traitement de la fièvre récurrente, demande à être déterminée avec plus de précision.

On ne saurait, en effet, fixer une dose curative invariable, car l'état de l'organisme se modifie à tout instant au cours de la maladie. La guérison résulte à la fin de la réaction d'immunisation active de l'organisme et de l'action du médicament.

Le médicament n'agit pas seul. Malgré l'opinion de Swift (15) et Moldovan (17) on admet généralement que l'organisme intervient dans la destruction des spirilles. Déjà MM. Levaditi et Arzt (13) avaient établi expérimentalement que la disparition des spirilles est d'autant plus rapide que le traitement est appliqué à un moment plus rapproché de la crise naturelle. A ce moment la dose nécessaire à la stérilisation est moins élevée qu'au début de la maladie. Les faits cliniques confirment les résultats expérimentaux. Le rôle de l'organisme ressort encore d'une autre expérience de M. Levaditi (14) qui a montré que des rats ayant subi un commencement d'immunisation par injection de spirilles tués par la chaleur ne sont pas totalement vaccinés mais plus rapidement guéris par l'arsenobenzol. Enfin le même auteur

a constaté, après l'injection de « 606 » les mêmes processus de phagocytose des spirilles par les macrophages hépatiques et spléniques que ceux que l'on observe dans les crises naturelles. Gabritschewsky (2) a montré depuis longtemps que le sérum des malades au moment de la crise possède des propriétés qui, en modifiant la vitalité des spirilles, favorisent la phagocytose.

Tous ces faits semblent démontrer que le salvarsan agit indirectement soit en provoquant l'apparition de substances immunisantes du sérum, soit en complétant son pouvoir spirillicide et en favorisant en dernier lieu l'action des phagocytes.

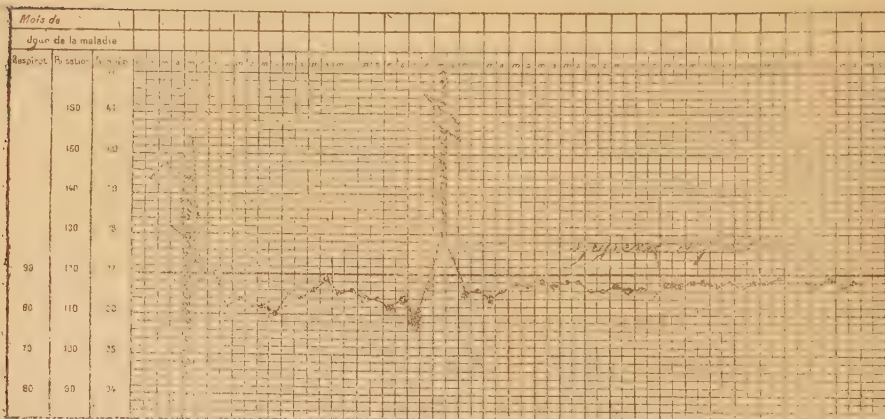
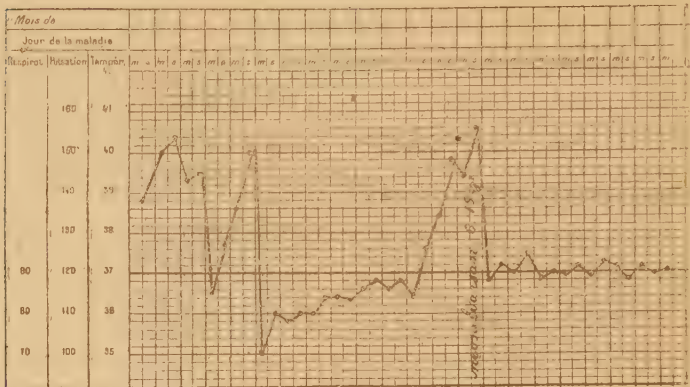
En raison de l'immunisation progressive de l'organisme au cours de la fièvre récurrente, il est vraisemblable d'admettre que la dose médicamenteuse active est d'autant moins élevée que l'évolution de la maladie est plus avancée.

C'est ce que nous avons vérifié dans nos observations. En effet, à la dose de 0 gr. 30 de novarsenobenzol la stérilisation a été certainement obtenue au premier accès (six cas). La dose de 0 gr. 15 insuffisante au premier accès (deux cas) s'est toujours montrée active au cours du deuxième (cinq cas).

Ces faits s'expliquent par la production naturelle et progressive d'anticorps qui, en diminuant la résistance des spirilles, les rendent plus sensibles à l'action du médicament.

Inutilité et inconvénients des fortes doses. — Non seulement les fortes doses seraient inutiles, mais

selon certains auteurs elles iraient à l'encontre du résultat thérapeutique cherché.



C'est ainsi que MM. Sergent et Gillot, qui ont expérimenté chez le singe et le rat, ont remarqué que les doses trop élevées d'arsenobenzol n'enrayent pas le cours de la maladie dont l'évolution est alors aussi longue que chez les animaux témoins. « On peut, disent Sergent et Gillot, en tirer la conclusion

tion du médicament semble bien être aussi une conséquence fâcheuse de son action toxique.

L'injection de 0 gr. 60 d'arsenobenzol est habituellement suivie d'une réaction vive, presque toujours pénible et parfois alarmante. Le malade est pris au bout d'une heure ou deux de frissons, de céphalée violente, d'abattement profond ; quelquefois apparaît une phase d'excitation nerveuse et de délire suivie de prostration intense. La température s'élève d'environ un demi degré et l'état général s'aggrave ; le pouls s'accélère et s'affaiblit. Souvent surviennent des épistaxis, des nausées, des vomissements bilieux, de la diarrhée et parfois du coma. Cet état inquiétant dure de six à vingt heures, puis la chute de température se produit et l'amélioration se manifeste.

Cette réaction violente et parfois redoutable que détermine l'injection d'arsenobenzol est considérée par beaucoup d'auteurs comme une contre-indication à l'administration de ce médicament chez les malades qui présentent un mauvais état général et en particulier des symptômes d'insuffisance hépatique. S'inspirant de ces considérations, certains médecins préfèrent recourir aux anciennes médications ou à des produits non-arsenicux qui ont la réputation d'être moins toxiques, mais qui sont aussi moins efficaces.

Cependant, même à dose élevée, la réaction produite par le novarsenobenzol est beaucoup moins vive qu'avec l'arsenobenzol. Elle se limite parfois

à une simple recrudescence de la fièvre, à quelques vomissements et à de la diarrhée.

Enfin nos observations nous permettent d'affirmer qu'aux doses actives de 0 gr. 30 et de 0 gr. 15 de novarsenobenzol la réaction peut être considérée comme négligeable et ne justifie aucune contre-indication au traitement.

Nature de la réaction. — Certains auteurs (Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud), attribuent la réaction consécutive à l'injection, à la réaction d'Herxheimer, c'est-à-dire à la libération des toxines qui résulterait de la destruction des spirilles par le composé arsenical. Selon cette théorie, l'intensité de la réaction serait proportionnelle à la quantité de toxine libérée et par conséquent au nombre de spirilles en circulation dans le sang.

M. Conseil n'accepte pas la conception de MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud. Il a, en effet, observé des crises très violentes à la suite d'injections intra-veineuses de salvarsan chez des malades dont le sang ne contenait que de très rares spirilles. M. Conseil en conclut que le nombre de spirilles en circulation est sans influence sur l'intensité de la réaction et que celle-ci relève de phénomènes d'idiosyncrasie.

Nos observations semblent infirmer également la théorie de M. Ardin-Delteil, car nous n'avons observé que des réactions très légères alors que le sang de plusieurs de nos malades était très riche en spirilles.

Nous croyons pouvoir expliquer les variations

d'intensité de réaction observées par les auteurs et nous-même par les différences des doses employées.

MM. Ardin Delteil, Nègre et Raynaud ont expérimenté aux doses de 0 gr. 60 d'arsenobenzol, M. Conseil aux doses de 0 gr. 50 et de 1 gr. 50 de néosalvarsan alors que nous n'avons employé que des doses de 0 gr. 30 et 0 gr. 15.

Il convient donc d'attribuer, dans la pathogénie de la réaction un rôle plus important à l'action toxique de la médication. L'arsenobenzol est susceptible de déterminer des réactions assez vives chez des sujets sains et *a fortiori* chez des malades dont l'élimination rénale est compromise et la fonction antitoxique du foie adultérée.

Il nous a semblé que la réaction était d'autant plus forte que l'organisme et l'état général laissaient le plus à désirer.

Quoi qu'il en soit, il n'est pas douteux que la réaction est d'autant moins vive que les doses employées sont plus faibles.

Les doses de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 pour le premier accès et de 0 gr. 15 pour le deuxième paraissent représenter les quantités de novarsenobenzol nécessaires et suffisantes à assurer la stérilisation. Ces doses ont en outre l'avantage de déterminer des réactions moins vives et d'être inoffensives.

Ainsi compris, le traitement de la fièvre récurrente par l'arsenobenzol ne présente aucune contre-indication.

Stérilisation du sang. — A la suite de l'injection

d'arsenobenzol ou de ses dérivés au cours de la fièvre récurrente, la stérilisation du sang est précoce.

Expérimentalement, chez le rat, l'arsenobenzol à la dose de 0 gr. 05 par kilogramme d'animal détermine la diminution des spirilles dès la sixième heure et leur disparition entre la dix-huitième et la vingt-quatrième heure (Mac Intosh). A la dose de 0 gr. 0075 d'arsenobenzol, le sang de rats infectés semble dépourvu de spirilles dès la sixième ou septième heure, mais il peut être encore virulent. La stérilisation est complète entre la dix-huitième et la vingt-tième heure (Levaditi et Arzt. 13).

Chez les malades, dès les premières heures qui suivent l'injection, les spirilles diminuent de vivacité, puis s'immobilisent. Cette sidération semble favoriser la phagocytose. Les spirilles disparaissent de la circulation entre la troisième et la sixième heure, avant la chute de la température.

Défervescence thermique. — La défervescence thermique se produit ordinairement vers la sixième heure; elle peut être plus précoce et par contre peut se faire attendre vingt-quatre heures. Elle est habituellement brusque, mais dans quelques cas, elle se fait en lysis et se prolonge quelques jours (obs. VIII).

La défervescence consécutive à l'injection rappelle la crise naturelle. Elle est annoncée par l'apparition de sueurs d'une abondance extrême. En quelques heures, la température qui se maintenait aux envi-

rons de 40 et même 41 degrés tombe de 4 à 5 degrés et s'abaisse jusqu'à 36 et même 35 degrés.

La défervescence est d'autant plus précoce que l'injection est pratiquée à un moment plus rapproché de la crise, ce qui est une nouvelle preuve de l'immunisation progressive de l'organisme et une indication d'employer des doses progressivement décroissantes.

A la suite de la crise, le pouls se ralentit jusqu'à la bradycardie ; l'état général s'améliore et la guérison se confirme au cours des jours suivants par la régression de l'hypersplénomégalie, de la congestion du foie et de l'ictère si fréquent dans la fièvre récurrente.

Exceptionnellement des rechutes surviennent et se manifestent par la réapparition des accès classiques de la fièvre récurrente.

Il ne faut pas confondre avec les rechutes, un mouvement fébrile léger qui apparaît de six à quinze jours après la défervescence. Cette poussée fébrile fruste, sans présence de spirilles dans le sang, a été décrite par les auteurs anglais chez les malades non traités, sous le nom de rebounding fever (voyez courbe n° 2). Elle dure rarement plus de vingt-quatre heures et ne dépasse guère 38 degrés. M. Conseil l'a signalée dans ses observations.

Sur seize malades que nous avons traités nous l'avons observée quatre fois (observations I, III, V, et XIV).

Ce mouvement fébrile ne s'accompagne d'aucune

manifestation objective et ne modifie aucunement l'évolution favorable de la convalescence.

MM. Ardin-Delteil et Conseil ont étudié les modifications de la formule leucocytaire du sang au cours de la fièvre récurrente à la suite d'injections intra-veineuses de salvarsan et de néosalvarsan. Ces auteurs ont vu que l'injection détermine une courte période de polynucléose suivie d'une phase de mononucléose d'une durée de vingt-quatre heures. Au moment de la défervescence apparaissent de nombreux éosinophiles. Nous avons vérifié ces constatations pour le novarsenobenzol.

Insuffisance surrénalienne au cours de la fièvre récurrente. — La chimiothérapie par le novarsenobenzol ne constitue pas à elle seule toute la thérapeutique de la maladie.

Les troubles digestifs, les vomissements constants et répétés, et dans les cas graves, la diarrhée, les douleurs lombaires et épigastriques et l'hypotension artérielle semblent bien ressortir à l'insuffisance surrénalienne. Le syndrome de Sergent-Bernard nous est apparu nettement chez plusieurs de nos malades et paraît particulièrement caractéristique dans les observations n^{os} V, VIII et XIII.

Dans certains cas la prédominance des troubles digestifs, l'abondance de la diarrhée et la fréquence des vomissements impriment à la maladie l'allure cholériforme. Portocalis (38) a signalé un cas semblable au cours de l'épidémie des troupes grecques de Macédoine en 1912. L'autopsie démontra l'exis-

tence de lésions macroscopiques et histologiques des capsules surrénales.

Ajoutons que la fièvre récurrente évolue habituellement sur des organismes déjà impaludés, et qu'elle détermine souvent le retour des accès de fièvre intermittente. Or on sait que l'insuffisance surrénalienne est une manifestation habituelle du paludisme (Paisseau, Lemaire, Monnier-Vinard).

Pour toutes ces raisons, il nous a paru indiqué de recourir à l'adrénaline, comme médication opothérapique et tonicardiaque de choix, chez beaucoup de nos malades.

Le médicament était administré à la dose de 1 à 2 milligrammes par jour, en plusieurs fois, par la voie digestive ou en injections.

Nous avons également utilisé avantageusement l'huile camphrée à haute dose (10 cmc. à 40 cmc. dans les vingt-quatre heures) comme tonicardiaque.

Cette médication adjuvante, adrénaline et huile camphrée nous semble capable d'atténuer les réactions que détermine le novarsenobenzol.

Il convient également de remédier aux phénomènes d'intoxication qui résultent de l'altération parfois si profonde des divers organes et plus particulièrement du rein et du foie par une thérapeutique appropriée à ces troubles.

OBSERVATIONS

Nous rapportons ci-après seize observations personnelles de fièvre récurrente traitée par le novarsenobenzol.

Dans le but de déterminer les quantités d'arsenobenzol actives en fonction de l'évolution de la maladie, nous avons employé à chaque accès des doses variables du médicament.

Celui-ci a été administré par la voie intraveineuse, en solution concentrée selon la technique préconisée par M. Rauvaut.

Les doses de 0,15 et 0,30 centigrammes étaient dissoutes dans 5 centimètres cubes d'eau bidistillée et stérilisée.

Les trois observations suivantes concernent des malades qui lors d'un deuxième accès ont reçu une injection intraveineuse de 30 centigrammes de novarsenobenzol.

OBSERVATION I

G..., vingt-deux ans, muletier grec, a été pris très brusquement le 19 février 1917, de frissons et de sensation de fatigue intense, de céphalée et de vomissements bilieux.

Il est admis à l'ambulance de K..., le 24 février. Le visage est congestionné et les conjonctives injectées. La lucidité est conservée. La température est de 39°5 et le pouls bat à 124 pulsations à la minute. La céphalée est persistante et des vomissements bilieux surviennent fréquemment.

Le malade accuse une douleur assez vive à l'épigastre et des courbatures des membres. La langue est humide, recouverte d'un léger enduit saburral. La région épigastrique est d'une sensibilité extrême; le ventre n'est ni météorisé, ni contracturé. La rate dépasse le rebord thoracique de trois travers de doigt, elle est douloureuse. Le foie déborde de deux travers de doigt; il est sensible à la palpation. La constipation est opiniâtre. On ne note pas de coloration ictérique des téguments. Les poumons et le cœur paraissent normaux. L'urine est albumineuse.

25 février. — Au matin, la température est de 38°4, le pouls bat à 118. Le malade se plaint d'insomnie. Le soir, la fièvre s'élève à 39°9 (pouls 132). On prescrit 3 grammes de quinine. Dans la nuit l'agitation augmente, le pouls s'accélère et l'état général semble s'aggraver (huile camphrée : 30 cmc.). Vers 21 heures survient une transpiration abondante à laquelle succède une prostration extrême.

26 février. — Au matin la température est tombée à 36°6, le pouls bat à 92. La crise sudorale a mis fin à l'accès et dans les jours qui suivent le malade, bien que très anémié, semble définitivement entré en convalescence. Le foie et la rate reprennent leurs proportions normales.

Le malade donnait l'impression d'être guéri lorsque le 3 mars, après une apyrexie absolue de 8 jours, la température s'élève à nouveau; elle atteint 37°6 le matin et 38 degrés le soir (quinine : 2 gr.).

4 mars. — La fièvre s'élève à 38°4 le matin et 38°8 le soir. La rate est accessible à la palpation. Les régions hépatique et épigastrique sont douloureuses (quinine: 2 gr.).

5 mars. — La fièvre atteint 39°8 le matin et 40 degrés le soir; le pouls bat à 138. L'examen bactériologique du sang permet d'affirmer le diagnostic de fièvre récurrente. A 17 heures nous pratiquons une injection de 0 gr. 30 de novarsenobenzol dans 5 centimètres cubes d'eau fraîchement bidistillée et stérilisée. Cette injection est suivie d'une réaction légère consistant en une recrudescence de la céphalée accompagnée d'agitation.

6 mars. — La température prise à 6 heures (dix heures après l'injection), est tombée à 36°5. Le malade éprouve une sensation de bien-être qui contraste avec l'état de la veille. Le 10 mars le foie et la rate ont repris leurs dimensions normales. Il persiste un certain degré d'asthénie et une anémie assez marquée.

15 au 17 mars. — On observe une légère réaction thermique, peu accentuée (37°6) mais contrastant avec l'hypothermie des jours précédents.

En résumé, la maladie a évolué en deux accès séparés par huit jours d'apyrexie complète. Le premier accès a duré sept jours. Le deuxième a été interrompu au troisième jour par une injection de 0 gr. 30 de novarsenobenzol. Le léger mouvement fébrile survenu neuf jours après le deuxième accès est une manifestation assez fréquente (rebounding fever des auteurs anglais).

OBSERVATION II

N... Van. G, vingt-trois ans, tirailleur annamite, entre à l'ambulance de K..., le 8 février 1917. La fièvre est apparue brusquement le 4 février. Le malade est obnubilé, très agité, il accuse une violente céphalée frontale et de la photophobie. Il est couché en chien de fusil et se plaint de douleurs épigastriques. Il est constipé. Des vomissements bilieux et abondants surviennent fréquemment. Les signes de Kernig et de Brudzensky sont négatifs. Les mouvements de la nuque sont douloureux mais s'effectuent sans raideur. Il existe une hyperesthésie cutanée très vive et généralisée. Les réflexes tendineux sont normaux. Température 40 degrés. Pouls 132. La rate déborde le thorax. La région hépatique est douloureuse. La langue est légèrement saburrale. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. La ponction lombaire donne issue à un liquide clair, hypertendu, hyperalbumineux et riche en polynucléaires.

9 février. — L'état est le même que la veille, température : 39°8 le matin, 40°2 le soir ; pouls 134.

10 février. — La température tombe à 34°5 après une crise sudorale intense ; pouls : 86. Les symptômes nerveux ont régressé.

10 au 14 février. — L'apyrexie est complète ; le foie et la rate ont repris leur volume normal.

15 février. — La température s'élève à nouveau à 37°8, le soir. Le 16, l'état général semble à nouveau s'aggraver. La fièvre atteint 39°7, le soir, la céphalalgie, la barre épigastrique, et l'agitation reparaissent. Le foie et la rate débordent à nouveau le thorax. L'examen du sang révèle la présence de

nombreux spirilles de la fièvre récurrente. On pratique à 16 heures une injection intraveineuse de 0 gr. 30 de novarsenobenzol dans 5 centimètres cubes d'eau bidistillée, stérilisée. Cette injection ne détermine qu'une légère agitation.

17 février. — Au matin, les signes d'agitation ont disparu, et la température est tombée à 36°2. L'apyrexie s'est maintenue jusqu'à la sortie du malade (10 mars).

OBSERVATION III

M..., trente-cinq ans, tirailleur sénégalais, est admis à l'ambulance de K..., le 15 juin 1917, au troisième jour de la maladie qui a débuté brusquement par des frissons, une grande lassitude, de la céphalée et des vomissements. Les vomissements persistent encore; ils sont bilieux et surviennent fréquemment. Le malade se plaint d'une vive douleur épigastrique. La température est élevée (39°8). Le pouls bat à 122. Pendant les trois jours suivants la courbe thermique oscille entre 39 degrés et 40°5. La rate est accessible à la palpation, elle est douloureuse, la région hépatique est sensible, mais le foie ne paraît pas augmenté de volume; la langue est légèrement saburrale; les urines sont albumineuses.

Les symptômes généraux s'accusent davantage dans la soirée du 18, mais au cours de la nuit, au sixième jour de la maladie, la défervescence thermique se produit à la suite d'une crise sudorale. Le lendemain 19 juin, la température est de 35°6. L'apyrexie dure six jours et déjà le malade semble en voie de guérison. Mais le 24 juin, la température

s'élève à nouveau à 37°8; elle atteint le lendemain 38°6 dans la matinée, et 39°8 le soir.

L'examen du sang révèle la présence de spirilles de la fièvre récurrente. L'injection intraveineuse de novarsenobenzol (0 gr. 30) est pratiquée le soir même. Elle ne détermine pas de réaction appréciable. Le lendemain matin la température était de 35°7. L'apyrexie se maintient à l'exception d'un léger mouvement fébrile survenu dix jours après la rémission thermique. La température s'élève à 38 degrés pendant quelques heures (rebounding fever). La convalescence se poursuit sans autre retour fébrile.

Les observations suivantes, au nombre de cinq, concernent des malades qui ont reçu au cours de leur deuxième accès une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsenobenzol.

OBSERVATION IV

M... Jean, vingt-quatre ans, du ... régiment d'infanterie de l'armée grecque, entre à l'ambulance de K..., le 14 septembre 1917. La céphalée est intense, la courbature généralisée; le malade est très abattu. Des épistaxis se reproduisent plusieurs fois au cours de la journée.

Le malade se plaint de douleurs épigastriques. Il existe de la constipation. Le foie et la rate débordent largement le thorax, le teint est subictérique; des vomissements bilieux se produisent à plusieurs reprises. La température atteint 39°1 le matin, 39°2 le soir.

15 septembre. — A la visite du matin la température est

tombée à 38 degrés; elle s'abaisse à 37°₁ le soir, mais les symptômes de la veille persistent.

16 septembre. — Elle s'élève à nouveau à 39°₂ et se maintient à 38°₂ le soir. Les urines sont bilieuses et contiennent de l'albumine.

17 septembre. — La température est de 39°₂ le matin, de 39 degrés le soir; dans la soirée, les vomissements bilieux qui avaient cessé reparaissent et des épistaxis se produisent à plusieurs reprises. Dans la nuit survient la crise sudorale critique et le lendemain matin, 18 septembre, le bien-être a succédé au mauvais état de la veille. L'apyrexie dure six jours.

A partir du 24 septembre la fièvre reparait et s'élève progressivement jusqu'au 26 septembre, elle atteint alors 40°₄. Les symptômes de la période précédente reparaissent. L'hypertrophie du foie et de la rate devient manifeste, et le subictère s'accuse davantage. L'examen bactériologique du sang révèle la présence de nombreux spirilles de la fièvre récurrente. Dans la soirée, on pratique une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsenobenzol. L'injection n'est pas suivie de réaction appréciable. Le lendemain matin la température est tombée à 36 degrés. L'apyrexie se maintient; le malade très anémié s'alimente peu à peu et reprend ses forces. Il sort le 11 octobre.

OBSERVATION V

Van Th..., vingt-six ans, tirailleur annamite, est envoyé à l'ambulance de K..., le 12 février 1917. La fièvre serait apparue brusquement le 7 février. Le malade accuse une

céphalée intense qui lui arrache des plaintes continuelles. Il présente des vomissements bilieux abondants et répétés et se plaint d'une vive douleur épigastrique. Il existe une diarrhée légère; plusieurs épistaxis se produisent au cours de la journée; la langue est légèrement saburrale. La rate déborde le thorax de deux travers de doigt; elle est sensible à la pression; le foie déborde de trois travers de doigt. Pas d'ictère. A l'auscultation on trouve des signes de bronchite généralisée et de la congestion des bases. Température 40 degrés. Le pouls est hypotendu et bat à 128.

12 et 13 février. — La température reste élevée (39°5 le soir) et l'état du malade reste sensiblement le même que les jours précédents. Les urines sont bilieuses et ne contiennent pas d'albumine.

Dans la nuit du 13 au 14 survient une crise de sudation; la température tombe à 34°8 et le pouls à 94. Au cours des jours suivants l'état général s'améliore.

19 février. — Après cinq jours d'apyrexie complète, la température s'élève dans la soirée à 37°5. Le malade reçoit 1 gr. 50 de quinine en injection intra-musculaire.

20 février. — La fièvre atteint 39°7 le soir. Tous les symptômes de la période fébrile précédente reparaissent : l'agitation, la céphalée, la barre épigastrique, le subictère, l'hypertrophie de la rate et du foie.

22 février. — Les symptômes d'agitation nerveuse prédominent; l'ictère est très accusé, le foie déborde de trois travers de doigt, sa palpation provoque une vive douleur. La rate descend à trois travers de doigt au-dessous du rebord thoracique. La température est de 39°4, le matin (pouls 28) et de 40°5 le soir (pouls 134). L'état général est grave (quinine, huile camphrée: 40 cmc., adrénaline: 1 mgr.).

23 février. — La fièvre se maintient (40°2, pouls 128). L'examen bactériologique du sang décèle la présence de spirilles de la fièvre récurrente. On pratique à 10 heures une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsenobenzol. Au cours de l'heure qui suit l'injection on observe une agitation plus vive et le malade vomit à plusieurs reprises. Vers 18 heures survient la crise sudorale; la sueur perle sur tout le corps du malade qui est prostré. La température tombe à 37°5 à 10 heures, à 36°8 à 22 heures.

24 février. — La température est de 35°5, le pouls bat à 84; le malade a retrouvé le calme qui avait succédé à la première crise fébrile.

26 février. — Les téguments ne présentent plus qu'une légère teinte subictérique. Le foie et la rate ont repris leurs dimensions normales.

La convalescence dura un mois au cours duquel l'état général se releva lentement. Du 7 au 9 mars, après onze jours d'apyrexie, la courbe de température accusa deux oscillations thermiques atteignant 37°4 et 38°2, sans manifestation objective appréciable et sans influence défavorable sur l'évolution de la convalescence (reboundig fever). La réaction à l'injection fut des plus atténuée, malgré des troubles organiques et fonctionnels graves. Les troubles digestifs, diarrhée et vomissements, l'hypotension artérielle, l'épigastralgie, semblent ressortir au syndrome d'insuffisance surrénalienne.

OBSERVATION VI

Michel E..., vingt-cinq ans, du ... régiment d'infanterie grecque, est admis à l'ambulance de K... le 10 septembre

1917. La fièvre est élevée (39°8), l'agitation très marquée; la céphalée est intense. Le malade accuse une barre épigastrique très douloureuse. Des épistaxis se produisent à plusieurs reprises. La rate est accessible à la palpation. Le foie ne paraît pas augmenté de volume. Les 11 et 12 septembre, la symptomatologie est la même que les jours précédents. La quinine, administrée à la dose de 3 grammes par jour, est sans influence sur la fièvre. Le 13 septembre dans la matinée, on observe une épistaxis, puis une crise de sudation abondante suivie d'une chute rapide de la température à 36 degrés. L'amélioration est considérable. Le malade semblait se rétablir lorsque le 21 septembre, après sept jours d'apyrexie, la température s'élève à 39°5. Le 22, elle atteint 40 degrés. Le 23, elle oscille entre 38 et 39°7. Dans la soirée on pratique une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsenobenzol. La réaction est légère.

Au début de la nuit survient une crise sudorale semblable à celle qui a terminé le premier accès et le lendemain matin la température tombe à 36 degrés. L'apyrexie se maintient jusqu'à la sortie du malade, le 2 octobre.

OBSERVATION VII

Samba Dj..., trente et un ans, tirailleur sénégalais, entre à l'ambulance de K..., le 11 février 1917, se plaignant de céphalée et d'une grande lassitude. Il est agité; la langue est légèrement saburrale; des vomissements et des épistaxis se produisent à plusieurs reprises au cours de la journée. Le malade a des douleurs à siège épigastrique. La rate déborde légèrement le thorax; elle est douloureuse. Le foie ne paraît

pas augmenté de volume. La température est de 38°8 ; le pouls bat à 122 (quinine : 2 gr.).

Les 12, 13 et 14 février, la symptomatologie des jours précédents s'accuse, l'état général s'aggrave ; la température oscille entre 39°3 et 40°4. Le pouls bat aux environs de 130. Les urines sont albumineuses.

15 février. — L'état du malade semble s'être amélioré ; la température du matin est de 36°5 (pouls 104) ; mais le soir la fièvre reparait et atteint 38°7.

16 février. — La fièvre est de 38°6 le matin et 40 degrés le soir (pouls 144). L'état du malade paraît grave ; on use largement des tonicardiaques (huile camphrée : 20 cmc.).

17 février. — A la visite du matin nous trouvons le malade dans un état plus rassurant ; dans la nuit la température s'est brusquement abaissée à 35 degrés ; le pouls bat à 78 ; les phénomènes généraux ont cédé.

Pendant les jours suivants, l'apyrexie se maintient et le malade semble en voie de convalescence. Mais le 23 février, après six jours d'apyrexie, la fièvre reparait (37°6, le soir).

24 février. — La température atteint 39°8 le soir. La splénomégalie, l'albuminurie et toute la symptomatologie du premier accès reparait.

25 février. — Même état que la veille. La fièvre est de 39°6 le matin et 40°8 le soir.

En présence de ce tableau clinique, le diagnostic de fièvre récurrente s'imposait. On pratiqua une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsenobenzol dans 5 centimètres cubes d'eau bi-distillée et stérilisée. La réaction consécutive fut minime et se limita à une céphalée légère et un peu de transpiration.

Le lendemain matin, la température était tombée à 35°8 ; le malade avait été pris pendant la nuit d'une crise sudorale profuse ; son lit était encore inondé de sueur. Le malade éprouvait une impression de soulagement considérable.

L'apyrexie se maintint au cours des trois semaines suivantes ; six jours après la défervescence thermique, la rate n'était plus accessible et l'albuminurie avait rétrocedé.

OBSERVATION VIII

B... Hias, jeune ouvrier turc, entre à l'ambulance de K..., le 21 juillet, dans un état de prostration extrême et se plaignant d'une vive céphalée.

Les vomissements sont fréquents ; on note plusieurs épistaxis.

Les téguments ont une teinte subictérique, la région épigastrique est douloureuse. Le foie et la rate débordent le thorax. La diarrhée est abondante.

22 juin. — L'état du malade paraît grave, la température du matin est de 39 degrés. Le pouls est rapide, petit, faible (120). La fièvre tombe à 37 degrés vers dix-neuf heures, mais l'état général reste inquiétant.

Le malade présente le syndrome de Sergent-Bernard : troubles digestifs, diarrhée, vomissements, hypotension artérielle, douleurs lombaires et épigastriques.

Il reçoit au cours de la journée un milligramme d'adrénaline en injection intraveineuse et 40 centimètres cubes d'huile camphrée.

23 juin. — La température est tombée à 36°4 ; l'état général se relève lentement au cours des jours suivants.

Le pouls est mieux frappé. L'apyrexie se maintient jusqu'au 28. A cette date, la fièvre reparait ; elle atteint 38 degrés le soir du 28.

29 juin. — La température est de 39 degrés le soir ; le pouls bat à 128 ; il est hypotendu. La rate est accessible à la palpation ; la barre épigastrique reparait et s'accompagne de vomissements bilieux. L'agitation est vive, le délire est continu. L'examen du sang révèle la présence de nombreux spirilles de la fièvre récurrente.

A 18 heures, après avoir remonté l'état général au moyen de tonicardiaques variés (adrénaline, caféine, huile camphrée) on pratique une injection de 0 gr. 15 de novarsenobenzol. On ne note pas de réaction appréciable. Le 30 juin à neuf heures du matin, la température est de 35°6. L'apyrexie fut définitive, mais la convalescence fut longue.

Les six observations suivantes ont trait à des malades qui ont reçu au cours du premier accès une injection de 0 gr. 30 de novarsenobenzol.

OBSERVATION IX

Le D... Nam, tirailleur indo-chinois, est admis à l'ambulance de K..., le 15 mars 1917.

L'affection aurait débuté le 13 mars, brusquement par des vomissements et de la céphalée. Le malade est porteur de poux de vêtements. Il est très agité et a eu une céphalée frontale intense ainsi qu'une douleur très vive à l'épigastre. La langue est saburrale, les vomissements sont abondants et riches en bile. Les téguments et les conjonctives ont une

teinte ictérique très prononcée. Plusieurs épistaxis se produisent au cours de la journée. Le foie déborde le thorax de deux travers de doigt sur la ligne mammaire ; sa palpation même légère détermine de la douleur.

La rate est accessible sous le rebord thoracique ; elle est sensible à la pression. Le malade est constipé. Les urines sont bilieuses, peu abondantes et contiennent de l'albumine. Température 40°2 ; pouls: 116. L'état du malade paraît grave (huile camphrée: 20 cmc.).

16 février. — L'état est le même que la veille. La température est de 39°6, le matin (pouls 112) et de 40°2 le soir (pouls 134). Le malade est obnubilé et très agité ; l'ictère est plus foncé que la veille et les vomissements bilieux incessants. Le cœur paraît défaillant (huile camphrée : 40 cmc.). L'examen du sang révèle la présence de spirilles de la fièvre récurrente. A 17 heures on pratique une injection intraveineuse de 0 gr.30 de novarsenobenzol en solution dans 5 centimètres cubes d'eau bi-distillée et stérilisée. Cette injection paraît avoir augmenté légèrement l'agitation.

17 février. — A la visite du matin la température est tombée de 40°2 à 35 degrés (pouls 60). Le malade ne présente plus d'accès et l'ictère disparaît complètement vers le cinquième jour d'apyrexie. Une semaine après la fin de l'accès le foie et la rate avaient repris leurs proportions normales.

OBSERVATION X

K..., vingt-quatre ans, soldat grec, entre à l'ambulance de K..., le 17 septembre 1917. La maladie a débuté deux jours auparavant par de la fièvre et des vomissements. Le visage

est congestionné, les conjonctives sont injectées ; la fièvre est élevée (39°8), le pouls rapide et bien frappé. La langue est saburrale. La rate déborde légèrement le thorax.

Les régions épigastrique et hépatique sont douloureuses ; le foie ne paraît pas augmenté de volume et il n'existe pas de subictère. La constipation dure depuis plusieurs jours. Il se produit plusieurs épistaxis.

18 septembre. — Le tableau clinique précédent se complique d'agitation et de délire.

L'examen du sang révèle la présence de spirilles d'Obermeier.

A 20 heures le malade reçoit une injection de 0 gr. 30 de novarsenobenzol. Cette injection paraît avoir augmenté légèrement le délire et déterminé l'apparition d'une épistaxis.

Le 19 septembre à 6 heures, la température est tombée de 39°8 à 36°5 (pouls 68) ; les urines sont plus abondantes, le délire a complètement disparu.

L'apyrexie se maintient au cours de la quinzaine suivante.

OBSERVATION XI

V.-V... Tung, tirailleur annamite, est admis à l'ambulance le 19 mars 1917. La maladie a débuté par des vomissements, de la céphalée et des douleurs abdominales. Le malade est agité et se plaint de douleurs épigastriques vives et continues.

Il est constipé. Une épistaxis se produit au cours de la journée. Le foie et la rate débordent le thorax et sont douloureux à la palpation. Les urines contiennent de l'albumine. Température 40°8. Pouls 134.

Le diagnostic de fièvre récurrente étant établi bactériologiquement on pratique à 16 heures une injection intraveineuse de 0 gr. 30 de novarsenobenzol dans 5 centimètres cubes d'eau bi-distillée et stérilisée. La réaction consécutive à l'injection se limite à une recrudescence légère de la céphalée et à l'apparition de quelques vomissements.

Le lendemain 20 mai, à la visite du matin, le malade n'est plus agité ; la température est tombée à 36°4. Le pouls bat à 82. La région épigastrique reste un peu douloureuse. En quelques jours le foie et la rate ont repris leur volume normal. Le malade sort de l'ambulance quinze jours plus tard sans avoir présenté de nouvel accès.

OBSERVATION XII

Din V...D., tirailleur indo-chinois, est admis à l'ambulance le 31 mars. Il serait malade depuis deux jours. La céphalée est vive, les vomissements bilieux, abondants et incessants. Les plaintes sont continuelles et le malade accuse une hyperesthésie très marquée au creux épigastrique, dans la région dorso-lombaire et au niveau des membres. Il n'y a pas de constipation. La rate déborde le thorax ; elle est douloureuse à la palpation. Le foie ne paraît pas augmenté de volume. Les urines sont albumineuses. La température est de 38 degrés le matin et 40°2 le soir.

1^{er} avril. — A la visite du matin nous trouvons le malade dans le même état que la veille. La température est de 39°4, le pouls bat à 130. Le diagnostic de fièvre récurrente est confirmé par l'examen bactériologique. A 10 heures le malade reçoit une injection intraveineuse de 0 gr. 30 de novarseno-

benzol. La réaction consécutive est insignifiante. A 20 heures, le malade avait retrouvé le calme et la température était tombée à 36°2 après une crise de sudation abondante. En quelques jours le foie et la rate reprennent leur volume normal et l'apyrexie fut absolue jusqu'au moment de la sortie qui eut lieu trois semaines plus tard.

OBSERVATION XIII

Dang-S..., tirailleur indo-chinois, entre à l'ambulance de K..., le 10 février 1917. La maladie aurait débuté quatre jours avant par de la fièvre, de la céphalée et une grande lassitude. Le malade se plaint d'une barre épigastrique très douloureuse ; les vomissements se répètent. Le foie déborde de deux travers de doigt ; il est douloureux à la palpation. La rate est également accessible au palper ; elle est douloureuse.

La respiration est précipitée ; il existe de la bronchite et de la congestion des bases. Les urines sont albumineuses et il y a de la diarrhée. Température : 39°4. Pouls : 132.

11 et 12 février. — L'état du malade est à peu près stationnaire, la fièvre reste élevée et oscille entre 39 degrés et 39°8.

13, 14 et 15 février. — la fièvre se maintient ; l'ictère est franc et les urines riches en albumine ; la diarrhée persiste, le pouls est rapide et hypotendu. L'état général du malade paraît assez inquiétant. L'examen bactériologique du sang confirme le diagnostic de fièvre récurrente.

16 février : 10 heures. — Le malade reçoit une injection intraveineuse de 0 gr. 30 de novarsenobenzol. La réaction après l'injection est légère : un peu de céphalée et quelques épistaxis. A 16 heures la température est de 39°2.

16 février. — Au matin la température est tombée à 37°4 ; à partir du 17 l'apyrexie se maintient. Quatre jours après la défervescence thermique la rate et le foie avaient repris leurs dimensions normales.

OBSERVATION XIV

Ng... Van. Tân, tirailleur indo-chinois, entre à l'ambulance de K..., le 16 février 1917. — Les premiers symptômes de la maladie sont apparus le 14 février.

Le malade est agité ; il est pris à tout instant de vomissements bilieux et se plaint d'une barre épigastrique douloureuse. Le foie et la rate sont augmentés de volume ; les urines sont albumineuses.

La température est de 39°6. Le pouls bat à 126.

17 février. — La température atteint 40°4 (pouls 130) ; on fait le diagnostic bactériologique de fièvre récurrente ; le sang est riche en spirilles.

On pratique à 10 heures une injection de 0 gr. 30 de novarsenobenzol qui détermine une légère agitation.

Le malade est revu à 20 heures. Aux symptômes d'agitation a succédé un état d'affaissement assez marqué, accompagné d'une crise de sudation abondante. La température est tombée à 36°8 et le pouls bat à 92. Le malade s'est rétabli rapidement au cours des jours suivants.

20 février. — Le foie et la rate n'étaient plus accessibles à la palpation.

27 février. — Après dix jours d'apyrexie, la température s'élève à nouveau à 38 degrés dans la matinée. Nous pensions déjà à une rechute, mais le soir même, la température

retombe à 37°5. L'apyrexie fut définitive. Ce retour fébrile ne s'est pas accompagné de réaction appréciable de l'organisme.

Les deux observations suivantes concernent des malades chez lesquels un premier accès de fièvre récurrente fut traité sans succès par une injection de 0 gr. 15 de navarsenobenzol.

OBSERVATION XV

P... Demetrios, soldat grec, entre à l'ambulance de K..., le 11 septembre 1917. L'affection aurait débuté brusquement le 9 septembre par des frissons et de la fièvre. Le malade a eu des épistaxis la veille de son hospitalisation. Il se plaint de céphalalgie et semble très abattu. La langue est légèrement saburrale ; des vomissements bilieux se produisent à plusieurs reprises ; la constipation est opiniâtre. La rate est hypertrophiée et douloureuse. Les régions épigastrique et hépatique sont sensibles ; le foie ne paraît pas hypertrophié.

La température est de 39 degrés, le pouls est rapide mais bien frappé. L'examen du sang révèle la présence de nombreux spirilles d'Obermeier. A 12 heures on pratique une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsenobenzol ; on ne note pas de réaction appréciable.

La température tombe au cours de la nuit suivante et l'apyrexie se maintient pendant neuf jours.

21 septembre. — La fièvre s'élève à nouveau à 39°4 ; la rate augmente de volume et un léger ictère reparaît.

22 septembre. — La fièvre atteint 39°9 le soir.

23 septembre. — La température tombe à 36 degrés et l'apyrexie se maintient au cours des deux septénaires suivants.

OBSERVATION XVI

P... Georges, soldat grec, est admis à l'ambulance de K..., le 8 septembre 1917. La fièvre est élevée (39°4), le pouls rapide. Le teint est subictérique et il existe une diarrhée légère. La rate est accessible à la palpation.

10 septembre. — La température atteint 39°8. L'examen du sang révèle la présence de nombreux spirilles. A dix heures le malade reçoit 0 gr. 15 de novarsenobenzol en injection intraveineuse. On ne note pas de réaction appréciable.

11 septembre. — La température s'abaisse à 37°7, mais elle s'élève à nouveau et atteint le 12 septembre 40 degrés.

13 septembre. — La défervescence thermique se produit, les symptômes généraux régressent et l'apyrexie se maintient jusqu'au 19 septembre. A cette date se produit une épistaxis.

20 septembre. — On note une nouvelle épistaxis et la température atteint 37°7.

28 septembre. — La fièvre oscille entre 37°8 et 39°8.

23 septembre. — La fièvre atteint 40°2 et s'accompagne de sueurs abondantes et d'abattement général. Plusieurs épistaxis se produisent.

24 septembre. — La température tombe à 36°2 après une crise sudorale. L'apyrexie est définitive, mais l'anémie et le subictère persistent encore quelque temps.

CONCLUSIONS

La chimiothérapie de la fièvre récurrente par le novarsenobenzol offre l'exemple le plus remarquable de spécificité thérapeutique.

De tous les composés arsenicaux employés à dose curative, le novarsenobenzol est le plus actif et le moins toxique.

Les quantités de novarsenobenzol nécessaires pour assurer la stérilisation sont d'autant moins élevées que l'évolution de la maladie est plus avancée.

Les doses de 0 gr. 40 au début et de 0 gr. 30 à la fin du premier accès, de 0 gr. 15 pour le deuxième accès et les suivants paraissent être les quantités nécessaires et suffisantes pour enrayer la maladie.

Ces faibles doses actives, à l'opposé des fortes doses employées par certains auteurs, ne déterminent qu'une réaction atténuée.

Ainsi comprise, la méthode est inoffensive et ne présente aucune contre-indication.

La fréquence de l'apparition du syndrome de Sergeant-Bernard au cours de la fièvre récurrente commande de recourir à l'opothérapie surrénalienne et à l'adrénaline.

De même, il convient de remédier aux insuffisances rénale et hépatique presque constantes par une thérapeutique appropriée.

Cette indication adjuvante constitue le meilleur moyen d'atténuer la réaction consécutive à l'injection de novarsenobenzol, car cette réaction semble résulter moins de la réaction d'Herxheimer invoquée par certains auteurs que de l'action toxique du médicament, renforcée par l'insuffisance polyglandulaire habituelle à la fièvre récurrente.

Vu : le Président de la thèse,
R. BLANCHARD

Vu : le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. *Novy et Knapp*. — Réunion annuelle de la Société des bactériologistes américains (Bull. Institut Pasteur, t. IV, n° 6).
2. *Gabrischwesky*. — Les Bases de la sérothérapie de la fièvre récurrente (Annales Institut Pasteur, novembre 1896).
3. *Ehrlich et Hata* avec contribution de *Nichols, J. Iversen, Bitter et Dreyer*. — Die experimentelle Chimiotherapie. der Spirillosen (Syphilis. Rūchfallfieber. Hühnerspirillosen, Berlin 1910, 1 vol. Traduction française. Paris, Maloine.
4. *Salmon*. — L'Antimoine dans les spirilloles pathogènes (Bull. Soc. Path. exot., n° 10, 1908).
5. *Mesnil et Brimont*. — Bull. Soc. Path. exot., janvier-avril 1908.
6. *Martin et Darré*. — Bull. Soc. Path. exot., n° 9, 1908.
7. *Conseil*. — Chimiothérapie de la fièvre récurrente (Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, 1913, I, II).
8. *Brault (J.) et Montpellier*. — Essai de traitement de la fièvre récurrente nord-africaine par des injections intramusculaires d'olarsol (Bull. Soc. Path. exot., t. VII, 10 juin 1914, p. 473).
9. *Glaubermann*. — Klinische Beobachtungen über die Einwirkung des Atoxyls auf dem Verlauf des Rückfallfieber (Berlin. Klin. Woch., 9 sept. 1907).
10. *Intosh (James Mac)*. — On the influence of the new Ehrlich preparation « Dioxydiamidoarsenobenzol, 606 » on recurrent fever in rats (Lancet, t. CLXXIX, 3 sept. 1910, p. 713).
11. *Yakimoff (L.) et Kohl Yakimoff (Nina)*. — Contribution à la chimiothérapie de la tik-fever avec le 606 et la couleur de benzidine (Annale Institut Pasteur, t. XXIV, 25 oct. 1910, p. 826).
12. *Uhlenhuth (Paul)*. — Experimentelle grundlagen der Chemotherapie der Spirochetenkrankheiten mit

- besonderer Berichtigung der Syphilis. 1 vol. Berlin, 1911.
13. *Levaditi et Arzt.* — Mode d'action du salvarsan dans la fièvre récurrente expérimentale du rat (Bull. Soc. Path. exot., t. V, n° 5, 8 mai 1912, p. 320).
 14. *Levaditi.* — Intervention de l'organisme dans la guérison médicamenteuse des maladies à spirilles (Bull. Soc. Path. exot., t. V, n° 7, 10 juillet 1912, p. 524).
 15. *Ellis Swift.* — Journ. of exp. medicin, 1914, t. XI, p. 1070 et t. XVIII, f. 4, pp. 435, 449, oct. 1913.
 16. *Levaditi (C.) et Mutermilch.* — Recherche sur la production des anticorps chez les animaux trypanosomisés et traités par le salvarsan (Bull. Soc. Path. exot., t. VI, déc. 1913, p. 699).
 17. *Moldovan (Vienne).* — Mode d'action de l'atoxyl, du salvarsan et du sérum humain dans le Nagana expérimental (Zeitsch. f. Inn., t. XXI, mars 1914, p. 481).
 18. *Iversen (Julius) (Saint-Petersbourg).* — Über die Wirkung des neuen Arsenpreparats « 606 » Ehrlich bei Rekurrentes (Münch. med. Woch., 1910, n° 15).
 19. *Rodhain, Pons, et Van den Branden.* — Essai de traitement de la fièvre récurrente d'Afrique par l'arsenobenzol « 606 » (Ann. Institut Pasteur, 1911).
 20. *Sergent, Gillot et Foley.* — Typhus algérien. Sa guérison par l'arsenobenzol (Soc. Biol., juillet 1911 et Bull. Soc. Path. exot. n° 8, 1911).
 21. *Ardin Delteil, Nègre et Raynaud.* — Presse médicale 1911). Molbert, thèse Montpellier 1911 (Arsenobenzol).
 22. *Molbert.* — L'arsenobenzol dans le typhus récurrent. Thèse Montpellier, 1912.
 23. *Smirnoff,* — Le salvarsan dans le typhus récurrent (travail de l'hôpital Basmanaïa, à Moscou (Deutsche Med. Wochenschr, 1^{er} avril 1912).
 24. *Paucot.* — Traitement de la fièvre récurrente par le diamidoarsenobenzol (Bul. Soc. médico-chirurgicale de l'Indo-Chine 1911, t. II, p. 8-492).
 25. — Action de l'atoxyl et du salvarsan sur la fièvre récur-

- rente par le diamidoarsenobenzol (Bull. Soc. path. exot. t. VI, n° 1, 8 janv. 1913, p. 68. Le salvarsan dans la fièvre récurrente (Caducée, 6 déc. 1913).
26. *Legendre (J.)*. — Traitement de la fièvre récurrente par l'arsenobenzol (Bull. Soc. Pat. exot. 1912, n° 6 et Société med.-chir., Indo-Chine, 1911).
27. *Mongels et Nguyen Xuan*. — Mai (Soc. medico-chir. de l'Indo-Chine, 1912).
28. *Job (E.) et Saloat (J.)*. — La fièvre récurrente à Casablanca (Bull. Soc. méd. des Hôp., 23 juillet 1914, p. 159).
29. *Foley et Vialatte*. — Traitement de la fièvre récurrente nord-africaine par le néosalvarsan et l'olarsol (Bull. Soc. Path. exot., t. VII, 8 juillet 1914, p. 569).
30. *Conseil et Bienassis*. — (Bull. Soc. Path. exot., 10 juillet 1912).
31. *Becher*. — Le salvarsan dans le traitement des maladies non syphilitiques. Thèse de Marbourg, 1911.
32. *Prasolov (Kharkov.)*. — Le 606 dans le typhus récurrent (Wratchebnaya Gazeta, 1912, n° 3).
33. *Iversen (J.)*. — Action comparée du 606 et de l'arsenophénylglycine dans le typhus récurrent (Travail de l'hôpital Oboulskov à Pétrograd) (Munchener med. Wochenschr., 6 fevr., 1912).
34. *Sokolov*. — 300 cas de typhus récurrent traités par le salvarsan (Wratchebnaya Gazeta, n° 6 et 7).
35. *Brodski*. — Le néosalvarsan dans la fièvre récurrente (Wratchebnaya Gazeta, 1914, n° 6).
36. *Alexeyev*. — Le néosalvarsan dans le typhus récurrent (Wratchebnaya Gazeta, 1915, n° 49).
37. *Iversen*. — Le traitement du typhus récurrent par le salvarsan, le néosalvarsan et l'arsenobenzol Billon (Travail du service de Netchaïev de l'hôpital Choulkhov, à Pétrograd) (Roussky, Vratch, 1916, n° 22).
38. *Portocalis*. — Un cas d'insuffisance surrénale aiguë au cours de la fièvre récurrente (Bulletin et mémoires de la Société méd. Hôp. Paris, 5 avril 1917).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.....	9
Historique.....	11
Chimiothérapie de la fièvre récurrente par le novarseno- benzol.....	13
Observations	31
CONCLUSIONS.....	51
BIBLIOGRAPHIE.....	53

